

201113003B

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

革新的医療機器・医療技術創生にかかる
国際的臨床研究支援のための基盤整備研究

平成21年度～23年度 総合研究報告書
主任研究者 山本 晴子
平成24 (2012) 年 3月

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

革新的医療機器・医療技術創生にかかる
国際的臨床研究支援のための基盤整備研究

目 次

I. 総括研究報告：山本 晴子	1
革新的医療機器・医療技術創生にかかる国際的臨床研究支援のための基盤整備研究	
II. 分担研究報告	
1. 治験・自主臨床研究部門：松川 智洋	5
臨床研究コーディネーターの人材育成と臨床研究支援体制の整備	
2. TR 支援部門：土井 香	9
臨床研究コーディネーターの人材育成とトランスレーショナルリサーチの整備	
3. DM/統計部門：嘉田 晃子	13
臨床研究の品質管理と臨床研究データマネジメントシステムの整備	
4. 臨床研究企画部門：北風 政史、朝倉 正紀	17
臨床研究計画書作成における教育と倫理審査申請システムの整備 (資料)	
・教育研修プログラムの実施報告	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	41
IV. 研究成果の刊行物・別刷	42

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

総括研究報告書

革新的医療機器・医療技術創生にかかる国際的臨床研究支援のための基盤整備研究

主任研究者 山本 晴子

国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 先進医療・治験推進部

研究要旨： 3年間にわたり、治験推進5カ年計画における中核病院としての体制整備、自主臨床研究関連の支援実施に加え、国際共同研究実施に関する体制整備、および自主臨床研究の意義等に関する一般市民啓発方法の開発を行い、さらに他施設の研究者等への教育の機会提供も行った。

分担研究者：

北風政史 国立循環器病研究センター
臨床研究部 部長
朝倉正紀 国立循環器病研究センター
臨床研究部 部長
嘉田晃子 国立循環器病研究センター
先進医療・治験推進部 室員
松川智洋 国立循環器病研究センター
薬剤部 治験主任
土井 香 国立循環器病研究センター
看護部 副看護師長
宮本恵宏 国立循環器病研究センター
(21-22年度) 予防検診部 部長

A. 研究目的

我が国は医薬品開発が盛んで世界的な医薬品も開発されているが、電子工業は我が国の得意分野であるにも拘わらず、医療機器開発は欧米に比べ遅れをとっている。特に循環器領域の治療機器はほとんどが欧米の製品である。これには、国内医療機器企業が小規模、技術力はあるが臨床開発力が低い企業が多い等の要因が指摘されている。また、医療機関側も治験経験が少なく、H18年の調査では、医療機器治験を実施した医療機関は医薬品治験の約8分の1で、1年間に1,2課題の実施に留まる。そのため、企業と医療機関の双方で医療機器臨床開発のノウハウが蓄積できない。

以上のような活動を通してわが国における生活習慣病領域の臨床研究の品質向上と効率化を図る。国立循環器病センターは侵襲性の高い医療機器治験を毎年10課題前後実施しており、国内でも突出している。また研究所では人工心臓等の先端医療機器開発研究が活発で、医療機器開発の入り口から出口までを一施設でカバー可能な国内有数の施設である。H18年度から「臨床研究基盤整備推進事業」によって、自主臨床研究を支援するリサーチコーディネーター、データマネージャー及び生物統計家を雇用、養成した。また、症例報告書とデータベースが連動して作成可能なデータマネジメントシステムを導入し、自主臨床研究の計画段階からの支援等を開始した。H19年には中核病院に選定され、治験の統一書式の導入、治験推進体制整備の推進、一般市民への啓発活動等を行い、他の拠点医療機関等と連携して、臨床研究相談の受け入れや医学統計セミナーの開催等を行っている。このように、医療機器治験に関する豊富な経験と、中核病院としての治験実施体制、自主臨床研究を初期段階から支援できるデータセンターと支援人材を既に備えている。H20年度には当センター総長を代表者とする革新的医療機器開発研究が先端医療開発特区に選定され、今後革新的な医療機器を用いた臨床研究が増える可能性も高まった。本研究では、臨床開発の極早期段階でリスク予測が困難な医療機器・技術等にも対応可能で、被験者の安全性に最大限配慮し

つつ臨床試験を進めるための総合的臨床開発支援体制を整備する。

B. 研究方法

分担研究者はコーディネーター部門、統計・データマネジメント部門、臨床部門の3部門にそれぞれ所属して活動した。また、グローバル自主臨床研究への支援体制整備について、米国における臨床研究ネットワークの運営状況等の視察等を行い、グローバル臨床試験への日本の医療施設の参加を支援した。

(倫理面への配慮)

本研究は人材育成と臨床研究サポート体制の構築を目的としているため、倫理面の問題は発生しない。しかし、臨床研究に関わる人材育成において、各研修者がヘルシンキ宣言、各種研究の倫理ガイドライン、GCP 等に加え、生命倫理一般に関する基礎的知識を修得するよう配慮した。

C. 研究結果

I. コーディネーター部門

基盤整備推進事業の一環として臨床研究コーディネーター（以下CRC）を雇用し、臨床研究に関する研修の実施、治験OJTの実施、自主臨床研究の支援モデル研究の実施にかかわる中で、CRCの育成、支援の実際と支援体制の検討と充実を図り、臨床研究全体に関わる新しい研修プログラムを実施した。当初は観察研究の支援が多かったが、最終年度である今年度は支援課題数が16課題、うち12課題が介入研究であり、よりリスクの高い自主研究への支援が増加した。臨床研究部のTR支援室では、急性期心原性脳塞栓患者に対する細胞治療の臨床試験と内科治療困難な可視末梢動脈閉塞患者に対する未承認薬剤による治療を行う臨床試験の2つのTR課題に対して、多岐にわたる支援を実施した。

治験関連では、中核病院として統一書式の使用、治験事務手続きの簡素化、治験契約形態の適正化を行った。また、市民啓発キャンペーンを毎年定期的実施し、よりよい方法の開発に努めた。

II. 統計・データマネジメント部門

1) 具体的な臨床研究での展開

臨床研究センターで支援する下記の各課題において、研究ごとにふさわしいデータマネジメントの方法を検討し、データマネジメントシステムの運用も図りながら、データマネジメントを進めた。研究の中で、Electronic Data Capturing(EDC)システム、Electronic Case Report Form (E-CRF)、紙媒体でのCRFなどを適宜使い分ける方法を適用した。

2) プロジェクト管理体制整備

研究開始当初よりMicrosoft Office Projectによるプロジェクト管理を導入、最終年度にはほぼ実用に耐える仕様にまで作り込み、実稼働に至った。

3) その他

TR研究における研究デザインの検討、登録割り付けシステムの構築、サーバー整備や、CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) 形式を考慮した標準的データベース定義書の作成、適用等、DMに関する多岐にわたる活動を行った。

III. 臨床部門

1) 臨床研究に関する教育環境の提供

3年間に渡り、研究者に対して臨床研究セミナーを定期的に開催し、臨床研究教育に努めた。2年目からは大阪府創薬推進協議会と日本医師会治験ネットワークの双方でセミナー開催の案内を出し、毎回院外の参加者にも受講できるようにした。

2) 臨床研究に関する各種支援

臨床研究に関する相談を行った。最終的には窓口を臨床研究部に一元化し、そこから適宜統計支援、DM支援、CRCによる支援など各種支援体制への振り分けをおこなう体制に整備された。

3) 循環器疾患ネットワークの維持

心筋梗塞患者を対象とした臨床研究ネットワーク構築の維持運営を継続した。

IV. 海外視察について

1) サウスカロライナ医科大学データコーディネーションユニット (DCU) 視察 (H22年度)

サウスカロライナ医科大学のDCUは、Y. Palesch教授が主宰する生物統計教室の一部門であり、米国 NIH の助成により神経内科領域の自主臨床研究を実施する cooperative group である NETT network の中でアカデミックデータセンターとして機能している。DCU は、生物統計家、データマネージャー、プログラマー、プロジェクトマネージャーから構成されており、EDC を含む臨床研究管理システムを独自に開発し、使用している。今年度は DCU を訪問し、人員構成、予算、システムの状況、臨床研究グループ内での機能等を調査した。基本的に企業からの寄付等を受けておらず、NIH 傘下の NINDS からの助成金で運営されており、スタッフの約 7 割が研究費を原資とした非常勤職員であった。良質な臨床研究を効率的に計画・実施するためのシステムとして、参考にすべき点が多かった。

2) 米国医療機器開発動向調査 (H22 年度)

2012 年 2 月 7 日から 10 日に、米国カリフォルニア州アナハイムで開催された MD&M West Conference に参加し、米国における医療機器臨床開発の動向と規制当局である FDA の発表内容について調査した。講演テーマは全部で 22 あり、FDA と企業との合同カンファレンス 6 件に加えて、規制当局関連テーマが 2 件、合計 8 件が規制当局と承認申請に関連するテーマであった。また、独立系コンサルタントの活躍が目立ち、米国の医療機器開発における分業化の状況が理解できた。

3) ミシガン大学クリニカル・コーディネーティングセンター視察 (H23 年度)

グローバル臨床試験について共同研究を行っているサウスカロライナ医科大学生物統計学教室の Y. Palesch 教授にご紹介頂き、米国 NIH の助成により神経内科領域の自主臨床研究を実施する cooperative group である NETT network のクリニカル・コーディネーティングセンターであるミシガン大学を視察した。研究責任者である Bil Barsan 教授のもと、CRC、モニター、プロジェクトマネージャー等で構成されており、複数の多施設共同大規模臨床試験 (いずれも二重盲検ランダム化比較試験で、予定症例数が 1000 例以上) の企画、運営、

モニタリング等を行っている。訪問の際、人員構成、予算、システムの状況、活動内容等を調査した。基本的に企業からの寄付等を受けておらず、NIH 傘下の NINDS からの助成金で運営されており、良質な臨床研究を効率的に計画・実施するためのシステムとして、参考にすべき点が多かった。

4) オレゴンヘルス&サイエンス大学附属病院脳卒中センターにてモニタリング研修 (H23年度)

米国 NIH グループが助成するグローバル臨床試験への参加の準備の一環として、オレゴンヘルス&サイエンス大学附属病院脳卒中センターにおいてモニタリング研修を受けた。自主臨床試験のモニターに同行して 3 日間自主臨床試験のモニタリングを行った。モニタリングの手順、WebDCU 上でのクエリの出し方や対応方法等を学ぶことができ、有意義な研修だった。

D. 考察

3 年間の活動を通して、治験に関する整備がほぼ完成し、自主臨床研究への支援についても院内研究者の相談窓口の一本化や各種支援体制が十分稼働してきた。また、近隣施設の研究者、支援者などへの教育の機会提供が可能となった。さらに、TR 研究に対する支援方法についても検討が進んだ。また、2 年目から開始したグローバル大規模多施設臨床試験への参加のために各種準備を行い、最終年度には 1 試験に国内施設として参加し、症例登録まで至ったことは、今後の国際協力への第一歩として有意義であったと考える。

E. 結論

3 年間にわたり、中核病院としての体制整備、自主臨床研究関連の支援実施に加え、国際共同研究実施に関する体制整備、および自主臨床研究の意義等に関する一般市民啓発方法の開発を行ってきた。また、近隣の研究者等への教育の機会提供も行った。3 年間の活動により、これら様々な整備がほぼ完了した。H23 年度より「早期・探索的臨床試験拠点」に選定されたため、今後は本研究の成果をさらに活用してシーズ開発研究を進めていく。

F. 健康危険情報

健康危険に該当する情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

(各年度の報告書に記載)

2. 学会発表

(各年度の報告書に記載)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

革新的医療機器・医療技術創生にかかる国際的臨床研究支援のための基盤整備研究

分担研究者 松川 智洋 国立循環器病研究センター薬剤部・先進医療 治験推進部
治験推進室 治験主任

研究要旨： 治験推進5年計画に基づき国民への普及啓発、治験臨床研究への支援を行う。
さらには、治験・臨床研究の効率的な実施と企業負担を軽減することを目的とし
その運用についてを検討課題とする。

A. 研究目的

平成19年年度に中核病院に選定されてから、治験の効率的な実施と負担軽減を目的として事務手続きを統一書式に変更し、依頼者の来訪回数の減少、手続きの簡素化等に取り組んで来た。

また、市民啓発活動を2回/年の定期開催をして、その他啓発資材を作成し啓発活動を行った。また、院内外の医療従事者に対し治験の重要性について、公開セミナーの開催やこちらから出向きセミナー等を行い啓発し当センターとの連携を強化した。独法後より治験契約の出来高払い制に変更した。そこで研究者の研究費の運用を考慮しインセンティブ向上を目指し、また、関連部署への研究費の分配により協力体制の強化し治験における認識を持つよう努めてきた。また、CRCの安定雇用ができるようCRCの賃金について取り組んだ。臨床研究支援については、支援強化を目的として本研究に取り組んだ。

B. 研究方法

① 依頼者の訪問回数の軽減、並びに治験の効率化を図るため、治験依頼から契約締結までの手続きやヒアリングのあり方を考える。さらに統一様式の導入並びに新統一様式の早期導入についても検討を行う。

- ② 治験啓発活動の定期化と院内外の医療従事者への啓発セミナーを行い、内容強化を図る。
- ③ 独法化後、研究経費の改訂及び運用について検討を行う。
- ④ CRC賃金のベースアップと安定雇用を目的としたCRC費用の確保について検討する。
- ⑤ 臨床研究の支援の基準を策定しさらなる強化を図る。
- ⑥ 製造販売後調査（使用成績調査・特定使用成績調査）の記載業務をCRCが行う。

C: 結果

① 治験の事務手続きを速やかに行えるために統一様式に変更し、また、治験の効率化を図るため新たな統一様式導入を決定した。また、依頼者の訪問回数の軽減や効率化を目的に手続き以外にヒアリングを事務局、CRC、医師並びに関係部署合同ヒアリングを同日に行い治験実施に向けての問題点や実施すべき認識も含め共有し協議し出来る限りその時点で解決し円滑に治験実施が進められるようになった。

また、統一様式は既に運用しているが、今年新たな統一様式も早々に導入して効率化を図る予定である。

②市民に対する啓発活動については、2回/年「治験キャンペーン」を実施した。このキャンペーンを実施するにあたりキャンペーン用掲示ポスター、患者さん用リーフレットを作成し、また、当部独自のキャラクターグッズも作成し配布し啓発活動を行っている。さらに治験啓発DVDを制作し今後そのDVDをキャンペーン以外でも活用する。

また、院内の医師並びにコメディカルに対し治験セミナーを実施し治験の重要性や業務としての認識を向上するよう行った。さらに院外の医療従事者(大阪府医師会、大阪府薬剤師会)に治験セミナーを開催し治験参加となり得る患者紹介や治験参加カードの説明をし医療連携、医薬連携をさらに強化する。

③独法化にあわせて、治験の研究経費算定ポイントを改訂した。改訂点として医療機器の算定ポイントを新たに作成し、また、医薬品治験においては、当センターの特色である急性期や超急性期のための研究経費算定ポイントの差別化を図った。また、国際共同治験は国内治験に比べ業務が煩雑であることより、国内治験のポイントの1.5倍とした。このことより研究経費の増額が見込まれその内オーバーヘッドとして関連部署に対し分配を行った。

④CRCの安定雇用が出来るよう賃金のベースアップを行った。そのためCRC賃金費を別途課題ごとに月額で徴収し確保でき継続的に雇用できるようになった。

⑤平成19年より医師主導臨床研究の支援を行ってきたが、独法後、臨床研究経費の運用が簡便になったことより企業主導の臨床研究が増加している。また、臨床研究のデザインにより支援基準を設けた。

⑥独法化に伴い受託研究のうち製造販売後調査(使用成績調査・特定使用成績調査)において、治験推進室のCRCが調査表の記載業務を行っているがメディカルライターを増員し迅速に製造販売後調査業務を行うことにより医師がさらに診療を出来る環境作りを行った。

D. 考察

ヒアリングの実施方法変更やコメディカルさらに医師に対し治験啓発セミナーを実施しコメディカル間だけでなく医師とコメディカル間においても協力体制が強化できたため、キックオフミーティングは、実施に向けて再確認し関連部署の治験業務の時間短縮となり簡便となった。またさらに治験に対する連携体制ができ、治験実施がスムーズに実施できかつ実施計画書からの逸脱が減少傾向にあると考える。

また市民啓発活動において、啓発グッズを配布したりDVD上映を行うことにより被験者の治験への認識が向上し、さらにボランティア意識が高まり治験に参加しやすくなることで治験実施率の向上が得られると考える。

研究費算定ポイントの改訂に伴い、国際共同治験並びに医療機器治験を実施するにあたり業務に見合った研究費を得ることができるようになった。また、その研究経費のオーバーヘッドを関連部署に分配し研究者だけでなくコメディカルのインセンティブの向上が見込まれた。

また、CRC賃金のベースアップを行い、その財源として研究費の30%をCRC賃金費としていたが、別途課題ごとに8万/月を徴収した。

そのためCRCが上級CRC、認定CRCを養成し安定雇用できるよう検討する。

臨床研究の支援に関して、医師主導研究だけでなく企業主導臨床研究の受託が増加している。そこでCRCは、介入研究、前向き観察研究に対しその支援基準を設けた。

最後に製造販売後調査に対するメディカルラ

イテイング業務をCRCが行うことで医師等は、診療に専念でき更なる高度先進医療を目指すことが出来るを考える。また、当該業務の最大の目的である安全性情報の収集・伝達・報告も速やかに行うことで、医療機関の責務だけでなく企業にとっても有益なものになっていると考える。

E. 結論

今後の課題として、治験推進5カ年計画が今年度で終了となるが今後も治験の手続きの短縮化並びに効率化をさらに図る。

啓発活動として患者のみならず院内外の医療従事者や医療関係者に対する活動を強化する。

また、独法後に研究経費算定ポイントの改訂に伴い、研究者並びに関連部署によりインセンティブの向上が見込まれるような運用についてさらに検討する。

さらにCRCを常勤化することにより、質の高い治験が実施可能となるよう検討する。

医師主導、企業主導の臨床研究は、今後も増加傾向と考えられるため、より良い臨床研究が実施できるよう検討する。

製造販売後調査（使用成績調査・特定使用成績調査）のメディカルライティング業務をCRCが行うことで医師等はさらに医療に専念し、企業は製造販売後業務を強化できるよう検討する。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

<平成21年度>

発表日：平成21年9月12日～13日

学会名：第9回CRCと臨床試験のあり方を考える
会議 2009 in 横浜

演題：「院内での治験啓発活動への取り組み
～治験（ちけん）をもっと知ってもらおう

ために～」

発表者：木下 律子：

<平成22年度>

発表日：平成22年10月3日

学会名：第10回CRCと臨床試験のあり方を考える
会議 2010 in 別府

演題：『医療機器治験のポイント：現場からの報告』
「医療機器治験の現場から：循環器領域の医療機器治験」

発表者：平瀬 佳苗

発表日：平成22年10月1日～3日

学会名：第10回CRCと臨床試験のあり方を考える
会議 2010 in 別府

演題：医療機器に関する業務量の見直し：
新ポイント表作成の試み

発表者：松川 智洋

発表日：平成22年12月1日

学会名：第31回臨床薬理学会年会

演題：ワルファリンの手術前休薬期間についての考察

発表者：田尻 睦子

<平成23年度>

発表日：平成23年9月24日～25日

学会名：第11回CRCと臨床試験のあり方を考える
会議 2011 in 岡山

演題：調剤薬局における治験の意識調査と情報提供のあり方

発表者：田尻 睦子

発表日：平成23年9月24日～25日

学会名：第11回CRCと臨床試験のあり方を考える
会議 2011 in 岡山

演題：院内での治験啓発活動への取り組み
～第2弾～

発表者：木下 律子

発表日：平成 24 年 2 月 23 日

学会名：日本臨床試験研究会 第 3 回学術集会総
会

演 題：臨床研究における CRC 支援のありかたに
ついて

発表者：平瀬 佳苗

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究協力者：

先進医療・治験推進部

治験部門コーディネーター

中原 藤子、田尻 睦子

木下 律子、橋本 知得

先進医療・治験推進部 臨床研究基盤研究員

自主臨床研究部門コーディネーター

平瀬 佳苗、大原 博美

魚谷 美保子、古川 あけみ

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

革新的医療機器・医療技術創生にかかる国際的臨床研究支援のための基盤整備研究

分担研究者 土井 香 国立循環器病研究センター 看護部・臨床研究部TR支援室 副看護師長

研究要旨：主にヒト幹細胞や新規ペプチドを用いた研究の実施支援を通し、支援体制の整備を行ってきた。経験や研修での学びなどにより、身についたことを活かして支援に当たれるようになったが、引き続き今後も多様な研究デザインや課題に対応できる人材や機能の育成や整備を行っていく必要がある。また、臨床研究に関してホームページやパンフレットを用いて啓発活動を行ったり、研究に関係する院内スタッフには研究の説明会などを行っているが、継続して情報発信を続けていく必要がある。

A. 研究目的

臨床試験が円滑に推進し、質の高い臨床試験の計画と実施を支援するために、臨床試験の支援体制を、実践を通して整備する。

また、臨床研究の啓発活動を行い、臨床研究について、院内外にひろく周知する。

B. 研究方法

1. 臨床試験、主にヒト幹細胞や新規ペプチドを用いた研究の実施支援を通し、支援体制や支援方法について検討する。

2. 臨床研究の啓発のためのパンフレットを作成し、これについて臨床試験に関わる側からの意見をアンケート形式で収集し、実際に啓発活動に活用できるかどうかを検討した。

また、臨床研究に関するホームページを作成し、広く一般の方々に対する啓発を行う。

C. 研究結果

1. 臨床研究（試験）に関しては、研究計画の段階から、実施運営にかかわる支援を行った。

研究計画書については作成段階から、実施可能性や被験者保護の観点で参加してきた。さらに、同意説明文書の作成に携わった。

研究説明文書に関しては、わかりやすい文字種やレイアウトは言うまでもなく、その内容や費用

に関する必要なことを必要な形で明確に述べることを意識して作成した。さらに、臨床研究にかかわる外部委員会の手順書をはじめ、各委員との契約（申しあわせ書）の作成などもおこなった。そのほか関連部署に対しても研究協力の依頼や申しあわせ書の作成、医事課との入院費用の取り決めを行った。

研究の実施の支援に当たっては、まず、院内への広報活動、お昼休みを利用したランチョン形式のスタートアップミーティング、各病棟単位の勉強会を開催した。より多くの病院内スタッフが当該研究を知り、興味を持ってもらうとともに、臨床研究自体に興味を持ってもらえることを期待して行ったのだが、このような大きなミーティングは2課題で実施し、いずれも医事課事務員、コメディカル、医師など100人程度の参加者があった。試験開始（エントリー開始）からは、プロトコルの適格・除外基準をそのつど都合の良い解釈を行い、エントリーすることの内容に少しでも迷いが生じた時には（プロトコルにも明記されていないが明らかに想定外であることが起こった場合には）できる限り研究チームでミーティングを行い、検討するようにした。

病棟には看護師のすべてに一度は研究に関する説

明を聞いてもらえるように週に3回2週間、定例のミーティング内で説明をしたり、対象者が入院したらそのつど、「なぜこれをするか」を説明し、情報交換しながら実施している。

実施上、特に留意しているのは、インフォームドコンセントであり、研究者からの説明の後、必ず患者や家族との時間を設けて研究者からの説明を補足したり言い換えることで、正確に理解することの支援を行っている。またその時の迷いや混乱している気持ちに寄り添い、研究であること、その内容、リスクとベネフィットなど、理解したうえで意思決定する際の援助を行っている。

外部委員会への報告、委員会開催やダブルチェックレベルではあるが、院外担当者によるモニタリングの試行なども計画書を作成し試みている。

しかし、TRの実施支援に係るのはリサーチナースひとりであり、実施運営や被験者保護で困った時に、意見を述べるのが難しいのも現状である。しかし、できる限り研究者と話し合い、議論することを心掛けている。

2. 臨床研究啓発パンフレットについては、2010年10月に開催された「第10回CRCと臨床試験のあり方を考える会議」において作成した臨床研究啓発パンフレットについてのアンケート調査を行った。(結果等に関しては別紙参照のこと)

このアンケートから、患者や一般の方々への啓発活動に使用できるという評価を得たが、文字が小さい、文字が多い、という意見が多く、これについては今後も検討していきたい。

これらのパンフレットは、現在病院内の外来や採血室など、患者の目につくと思われるところに置き、自由に持って行っていただけるようにしている。

また、ホームページについては新しいコンテンツをアップロードし続けている。アクセス数も増えてきている。

D. 考察

臨床試験の支援については、各課題を支援することでそれぞれの管理ツールの作成、スケジュール管理の方法や倫理面などを学んでいる。

現在計画中のTRも含めて、ヒトに応用するまでの基礎実験をはじめとする開発の手順、最終的な目標など、研究者がやらなくてはならないこと、明確にしなくてはならないことがあるが、その部分に関する支援が必要なのではないかと感じる。今後は勉強会や多くのデザインの研究を担当してどのような研究の支援の依頼にも対応できるような知識と柔軟さを身につけていくとともに、研究の大きな目標に関しても意識しながら、支援に当たる必要がある。

臨床研究の啓発活動に関しては、続けていくこと、また、研究への参加によって治験以外の臨床研究にも理解をしていただくように働きかけることが重要だろう。臨床研究に対してさらに協力を得て、推進していくために、患者だけではなく病院内の職員にも啓発活動を行うことも同じく重要であり、そのような意味でもランチオン形式のスタートアップミーティングなどを行ったことは有意義であったのではないだろうか。

E. 結論

- ・各研究の支援を行いながら支援の整備を凶った。
- ・各試験を通して、実施に関する知識や技術は身につきつつある。
- ・今後は勉強会や研修、あるいは実際の支援をとおして、多くの研究デザインに接し、さらなる知識を身につける必要がある。
- ・TRという研究の性質上、その研究の目標などについて十分に理解し、研究計画の段階から関わられるようになることが必要である。
- ・一般の方々、患者、院内の職員に対し、臨床研究に関する啓発活動を継続して行うことが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

・土井香：「トランスレーショナルリサーチにおけるリサーチナースの活動」

第 63 回国立病院総合医学会：2009 年 10 月 23・24 日
仙台国際センター／仙台市民会館／せんだいメディアテーク／東京エレクトロンホール宮城（宮城県民会館）

・土井香：「トランスレーショナルリサーチ（TR）にかかわるリサーチナースの活動の実際」

第 10 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 in 別府：2010 年 10 月 2 日～3 日：

別府国際コンベンションセンタービーコンプラザ

・土井香、平瀬佳苗、山本晴子：「臨床研究啓発パンフレットに関するアンケート調査」：第 11 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 in 岡山：2011 年 9 月 24 日～25 日：岡山コンベンションセンター、岡山市デジタルミュージアム

・土井香：シンポジウム 1. 多様化する臨床研究支援への取り組み ～CRC のアイデンティティーとは～「臨床研究におけるリサーチナースの役割」：第 11 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 in 岡山：2011 年 9 月 24 日～25 日：岡山コンベンションセンター、岡山市デジタルミュージアム

H. 知的所有権の取得状況

なし

研究協力者：

なし

平成 21～23 年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

革新的医療機器・医療技術創生にかかる国際的臨床研究支援のための基盤整備研究
臨床研究の品質管理および統計解析に関する研究

分担研究者 国立循環器病研究センター 予防検診部 宮本 恵宏
先進医療・治験推進部室員 嘉田 晃子

研究要旨

革新的な新規医療技術等の開発研究が可能となるように、研究を推進する各機能が有機的に働くしくみが大切である。その中で、データマネジメントは臨床研究の品質管理を担っている。より効率的な臨床研究の品質管理をめざし、データ管理システム、手順やデータ形式の標準化、プロジェクト管理などを活用してデータマネジメントを進めた。また、多様な研究に対する研究デザインと解析を検討した。

A. 研究目的

循環器疾患にかかわる多様な臨床研究において、治療法等の有効性と安全性に関する情報を正しく把握し、エビデンスを確立していくために、臨床研究の品質管理が重要である。品質管理において、研究開始から終了までの一貫性や複数研究における効率的な運用、研究の多様性への対応をはかる。

多様な研究に対する研究デザインと解析を検討する。

B. 研究方法

1) 具体的な研究での展開

- ・各研究でデータマネジメント計画書を作成し、運用する。
- ・各研究に応じたデータマネジメントシステムを実装し、運用する。
- ・臨床研究の流れを意識し、研究グループ、コーディネーターなどとの連携を考慮して進める。

2) プロジェクト管理体制の整備

3) サーバー整備

4) 登録割付システムの構築

5) 標準化の推進

6) 統計解析

（倫理面への配慮）

疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針またはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針にのっとり計画された研究で、倫理委員会の承認を受けた上で行われる臨床研究を扱う。

C. 研究結果

1) 具体的な臨床研究での展開

研究ごとに適するデータマネジメントの方法を検討し、データマネジメントシステムやアプローチを研究ごとに変えながら、データマネジメントを進めた。

平成 24 年 3 月時点で、3 課題がデータマネジメントと最終解析まで終了した。6 課題が研究実

施中のデータマネジメントを運用中であり、1 課題が研究計画段階におけるデータマネジメントを行っている。これらは、研究に応じて Electronic Data Capturing(EDC)システム、Electronic Case Report Form (E-CRF)、紙媒体での CRF のいずれかを用いている。

2) プロジェクト管理

2012年3月現在、MS Project に登録されている臨床研究は 23 課題である。具体的には次の内容で、PDCA サイクルで進めている。①データマネジメントおよび統計解析のタスクを標準化したテンプレートをもとに、各研究にあわせたスケジュールを設定、②実績報告入力と承認により進捗を可視化、③全体の進捗、研究別の進捗状況を確認、研究者へ進捗状況の報告、④必要に応じ、スケジュールや手順の変更、研究固有の問題があれば研究グループと協議する。特に、データマネジメント部門は研究実施中のデータの把握が早い点を生かして、進捗確認やデータ確認を進めた。

また、研究が観察研究と介入研究、多施設と単施設、研究期間が長期と短期など多様なため、研究にあわせたデータマネジメントを行い、全体把握においてバランスを考慮しながら進めた。

3) サーバー整備

Windows Server2008 (サーバー) により、データ管理、ファイル管理、プロジェクト管理を行っている。

4) 登録割付システムの構築

確率的最小化法による割付を 6 研究、層別無作為化法による割付を 2 研究において設定した。情報の送受信は FAX、電子メールなどを用いる。5 研究において登録が開始された。1 課題はクラスターランダム化である。

5) 標準化の推進

CDISC (Clinical Data Interchange Standards

Consortium) 形式を考慮し、標準的なデータベース定義書を作成し、各研究のデータベースシステムにて参照、展開している。

6) 統計解析

1)の研究等において、研究計画書作成協力、解析計画書作成、ロジカルチェック、データ状況の確認、解析等を行った。

探索的な臨床研究においては、症例数を設定するための十分な情報がない場合がある。そのような状況での研究デザインとして、1つの研究内の初期段階のデータを用いて、症例数を再推定する適応的デザインがある。4 研究について、症例数の再推定を検討した。単一用量試験、並行群間比較試験(2 研究)、クロスオーバー配置の群増量試験における検討である。1 試験が実施中である。

D. 考察

複数の臨床研究において、データマネジメントの効率化を目指した。多様な研究のデザインや規模に対応するため、標準化をはかりながら、データマネジメントの程度を変化させた。

複数の臨床研究管理システムを利用しているが、今後の国際共同研究への展開を考慮し、CDISC 標準や最終データ形式を意識した構築を心掛けた。臨床研究管理システムについては、被験者数や施設数などの研究の規模、データ収集タイミングに応じて、システムを検討する必要がある。

プロジェクト管理については、PDCA サイクルを機能させ品質の向上へとつなげていきたい。

E. 結論

効率的な臨床研究の品質管理を進めるために、臨床データ管理システムや手順書、情報管理を進めるとともに、プロジェクト管理に取り組み、具体的な臨床研究においてデータマネジメントを進めた。多様な研究に対する研究デザインと解析を検討した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

嘉田晃子, 土井香, 宮本恵宏, 朝倉正紀, 山本晴子, 北風政史. 臨床研究の計画、実施における機能的な活動の試み. 第 63 回国立病院総合医学会; 仙台, 2009 年 10 月 24 日. ベストポスター賞
嘉田晃子, 土井香, 宮本恵宏, 朝倉正紀, 山本晴子, 北風政史. 多様な臨床研究を円滑に進めるための機能的な活動. 日本臨床試験研究会第 1 回学術集会; 東京, 2010 年 1 月 22 日.

太田 恵子、嘉田 晃子、榊原 恵、荒玉 江里、甲斐 陽子、高橋 佳苗、山本 晴子、北風 政史、宮本 恵宏.

臨床研究でのデータ管理システムの適用性; 第 30 回医療情報学連合大会; 浜松, 2010 年 11 月 20 日.

太田 恵子、嘉田 晃子、榊原 恵、荒玉 江里、甲斐 陽子、高橋 佳苗、山本 晴子. 臨床研究デザインとデータマネジメントシステムの適応について. 日本臨床試験研究会第 2 回学術集会; 大阪, 2011 年 2 月 5 日.

甲斐 陽子、嘉田 晃子、太田 恵子、榊原 恵、荒玉 江里、高橋 佳苗、山本 晴子. 自主臨床研究支援に関するデータマネジメント部門におけるプロジェクトマネジメントの活用. 日本臨床試験研究会第 3 回学術集会; 福岡, 2012 年 2 月 23 日.

太田 恵子、嘉田 晃子、甲斐 陽子、榊原 恵、荒玉 江里、高橋 佳苗、山本 晴子. MS Project を用いた自主研究支援の試み: 単施設介入試験への DM の支援アプローチ. 日本臨床試験研究会第 3 回学術集会; 福岡, 2012 年 2 月 23 日.

高橋 佳苗、嘉田 晃子、甲斐 陽子、太田 恵子、榊原 恵、荒玉 江里、山本 晴子. データクリーニングの効率に関する検討. 日本臨床試験研究会第

3 回学術集会; 福岡, 2012 年 2 月 23 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

研究協力者:

先進医療・治験推進部 臨床研究基盤研究員
太田 恵子、榊原 恵、荒玉 江里、甲斐 陽子、
高橋 佳苗
臨床研究部 客員研究員 上坂 浩之

厚生労働科学研究費補助金（臨床研究基盤整備推進研究事業）
（分担）研究報告書

臨床研究における教育および支援
〔臨床研究企画室部門〕

分担研究者 朝倉 正紀 国立循環器病研究センター 臨床研究部
北風 政史 国立循環器病研究センター 臨床研究部

研究要旨：臨床研究の推進および質の向上を目標に、臨床研究に関する教育環境の提供を行った。今年度は、早期探索段階の臨床研究に関するテーマで行った。また、臨床研究に関する研究相談を様々なレベルで行った。今年度は、従来の医師主導型臨床試験や観察研究の研究相談に加えて医師主導型治験と高度医療評価制度を用いた臨床試験の研究支援を行った。

A. 研究目的

我が国の循環器領域における臨床エビデンスを構築することは、我が国の診療レベルを向上させるのみならず、医療経済などの医療行政に還元される重要な課題である。

循環器領域では、数多くの医薬品（高血圧薬、抗血小板薬、高脂血症薬、心不全治療薬、抗不整脈薬など）が市場されており、さらにステント、ペースメーカー、ICDなどに代表される多くの医療機器も存在する。これらの有効性を検討するために、循環器領域では、様々な分野で、数多くの臨床研究が進められている。このように、非常に多くの臨床研究が進められているが、臨床研究の質という観点からは、治験に代表される高水準のレベルで質を担保する研究が行われている一方、臨床研究の質を考慮していない臨床研究も存在するのが現状である。その原因として、研究者の臨床研究に対する認識の甘さと知識の不足に起因するところが大きいと考える。もう一つの原因は、臨床研究を研究者自身のみで行う必要がある日本における臨床研究のシステムに課題があると考えられる。前者に対する解決策は、臨床研究に関する教育環境を研究者に提供する方策を検討する事である。後者に対する解決策は、臨床研究を進めたいと考えている研究者に対して、企画、

実施、解析の各段階で適切な支援体制を構築する方法を検討し、臨床研究ネットワークを整備、構築、維持することである。

本研究の分担研究として、これらの課題を解決すべく、臨床研究における教育および支援に関する検討を行った。

B. 研究方法

臨床研究部の臨床研究企画室として、循環器領域における臨床研究の質向上に向けて、下記の方策を検討した。

- ① 臨床研究に関する教育環境の提供
臨床研究に関する教育は、大学教育においても普及していないため、多くの研究者が臨床研究の知識を十分に習得できていない現状がある。臨床研究に対する教育環境の提供を継続的に試みた。特に、研究計画段階の重要性から、研究計画書の書き方に関する試みを行った。
- ② 臨床研究に関する相談・支援
臨床研究の企画、推進を研究者一人で行うことは現実的に難しい。そのため、臨床研究を行いたい研究者を支援する仕組みが必要である。本研究では、臨床研究企画段

階に焦点をあて、臨床研究デザインの設定から臨床研究計画書作成の支援を検討することとした。

③ 循環器疾患ネットワークの維持

臨床研究ネットワーク形成は、我が国の臨床研究推進に重要である。循環器疾患のネットワークを構築し、いかに継続的にネットワークを維持し、運営するかについて検討を試みた。

(倫理面への配慮)

基盤整備事業のため、現時点において、倫理的問題は発生しなかった。

C. 研究結果

① 臨床研究に関する教育環境の提供

臨床研究に関する教育環境の提供を継続的に行ってきた。臨床研究に関する知識を供給するために、セミナー形式の「臨床研究セミナー」と研究計画書の作成方法を習得するための実践的講習である「研究計画書を作ってみよう」を開催した。

(臨床研究セミナー)

臨床研究セミナーは、計画、実践、統計解析の3つの段階に分け、それぞれ4回ずつの合計12回のシリーズとして開催した。

計画編では、規制や指針を含めて臨床研究を概観し、臨床試験、観察研究のデザイン等を考え、実際の研究計画書へと展開した。実践編では、実施上の工夫や、特に研究データの質や信頼性に注目した内容とした。また医療機器開発の話題も含めた。統計解析編では、データの見方や解析での考え方を中心に、臨床研究でよく用いられる方法を、具体例を交えて展開した。また、早期探索段階の臨床試験にターゲットを当てたセミナーを開催した。内容は、早期探索研究の規制や概観、非臨床試験：ヒトで試験を実施する前に、はじめてヒトで実施する試験(PK/PDを含む)、⑤次にヒトで実施する試験(用法用量探索など)で行った。加に関しては、当該施設に限定せず、外部

からの参加を可能とし、臨床試験にかかわる医師、研究者、コーディネーター、データマネージャー、研究事務局担当者等、多数の参加があった。

(研究計画書を作ってみよう)

研究計画書の作成方法を5回シリーズで実習+講義形式で行った。参加者が実際に研究計画書を作成していく実習に重点を置くため、8名と少数に限定した。また、若手の教育が重要だと考え、若手(レジデント、専門修練医)に限定した。4名ずつ2チームに分かれ、観察研究と介入研究の2つの研究計画書を作成していく実習とした。「第1回：臨床的疑問の提案(各自から)」、「第2回：研究計画の提案(2チームに分かれて)」、「第3回：研究計画の作成(双方向性講義)」、「第4回：研究計画の仕上げ(2チームに分かれて)」、「第5回：研究計画に必要な統計・DM知識」を開催した。次年度は、土・日曜日の二日間で集中的に実習する方法に変更し、参加者も外部に広げ、定員も30名に拡大した。本実習において、研究計画書に必要な項目などを認識し、どのようなストラテジーで作成していけばいいかを確認してもらうことができた。

② 臨床研究に関する相談・支援

臨床研究に関する様々な相談および支援を行った。当初はセンター内の臨床研究のみを対象としていたが、最終的にはセンター外の臨床研究の支援も開始した。臨床研究相談のスタイルは、臨床担当と統計担当が共同して進めてきた。臨床的疑問を研究者とともに明確化し、明確化された疑問に対して適した臨床研究デザインを選定し、適切な対象および評価項目の設定、それに基づいた症例数の設計などを行った。検討した研究は、早期探索的段階の臨床研究が多く、安全性の評価、用量反応関係の明確化、比較対照の設定等において工夫した。また、観察研究や医師主導型臨床試験のみならず、医師主導型治験や高度医療評価制

度を用いた臨床試験など様々なレベルの研究支援を行った。医師主導型治験においては、厚生労働省や医薬品医療機器総合機構における事前面談や対面助言も行った。

③ 循環器疾患ネットワークの維持

心筋梗塞を対象にした臨床研究ネットワークを構築してきた。参加施設は100施設をこえており、本ネットワークの維持および症例登録が継続的に行える仕組みを検討した。臨床研究ネットワークチームに対して、ニュース、全体会議、部分会議などを用いて、様々な情報提供を絶えず発信するように試みた。また、我が国における自主臨床研究の負担が分担研究者にとって大きいこともあり、可能な限り中央事務局による分担研究者への負担軽減を試みた。さらに最終年度は、中間解析のためのデータ収集を行ったが、症例報告書の収集が大変であった。当初の予定修習期間より数ヵ月延長となった。

D. 考察

臨床研究の質向上にむけて、臨床研究に関する教育支援と研究支援を行ってきた。また、臨床研究ネットワークの構築・維持も進めてきた。臨床研究に関する教育に関しては、様々なテーマで臨床研究セミナーを開催した。その結果、研究者における臨床研究セミナーの知識は向上し、一定の効果が得られたと思われる。今後は、教育環境の継続した提供に加えて、e-learning や DVD などによる教育の提供も検討する必要がある。企画段階における教育として、「研究計画書を作ってみよう」という実習を行い、研究計画に必要な基礎的知識を習得する機会を提供することができた。今後は、臨床研究の企画段階において必要な知識、臨床研究を進めるうえで研究者が抑えておかないといけない統計知識、発表された臨床試験データの読み方などの教育環境を提供していく必要がある。

臨床研究に対する相談・支援は、様々なレベルで、様々な内容の研究相談・支援を行ってき

た。観察研究や医師主導型臨床試験に対する相談や支援が多かったが、最近では医師主導型治験や高度医療評価制度を用いた臨床試験などに支援を拡大した。このような様々な研究スタイルに対する相談・支援は画一的な対応では難しく、現時点では、すべての研究に完全に対応できているとはいえず、今後、人員の教育、人員の拡大が急務であると思われる。特に、医師主導型治験や高度医療評価制度を経験する中で、臨床研究企画段階として、統計、データマネージャー、臨床研究コーディネーターに加えて、プロジェクトマネージャーの存在の必要性が実感する。今後、プロジェクトマネージャーの育成を目指す必要がある。

E. 結論

臨床研究における質向上に向けて、臨床研究に関する教育および支援を行った。一定の成果は得られたが、臨床研究における質向上にはより一層の臨床研究支援システムが重要であるという認識に至った。

F. 健康危険情報

基盤整備事業の研究であり、健康危険に該当する情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

朝倉正紀.

シンポジウム 11

日本独自の臨床試験のあり方と評価

日本循環器病学会学術集会

福岡, 2012年3月17日.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当なし